

www.pibb.ac.cn



定量分析丝氨酸/甘氨酸转换影响 胃癌细胞增殖的动力学机制^{*}

樊军武¹⁾朱晓梅²⁾范志远³⁾刘炳亚⁴⁾ 敖平⁵⁾陈永聪^{1)**}
 (¹⁾上海大学物理系,上海 20044;²⁾上海现代光学系统重点实验室,上海理工大学光电信息与计算机工程学院,上海 200093;
 ³⁾同济大学医学院,同济大学附属第一妇婴保健院乳腺外科,上海 200092;
 ⁴⁾上海交通大学医学院附属瑞金医院普外科,上海消化外科研究所,上海市胃肿瘤重点实验室,上海 200025;
 ⁵⁾四川大学生物医学工程学院,成都 610065)

摘要 目的 胃癌(GC)严重影响人类的健康生活,研究表明其与丝氨酸/甘氨酸代谢密切相关。丝氨酸/甘氨酸代谢对于 肿瘤细胞的增殖能力具有重要影响。本文的研究目的是探究丝氨酸/甘氨酸代谢能够影响胃癌细胞增殖能力的分子机制。 方法 本文通过一种基于随机和非梯度系统的势能景观所建立的大型代谢网络动力学建模方法,构建了一个稳定的胃癌细 胞代谢动力学模型。基于对模型的调控,定量分析丝氨酸/甘氨酸代谢影响胃癌细胞增殖的动力学机制。对一般代谢网络动 力学方程添加随机噪声,通过随机动力学分解得到代谢网络参数空间的李雅普诺夫(Lyapunov)函数。进一步减少与随机 波动相关的Lyapunov函数变化,从而得到稳定的代谢网络。结果 在动力学参数不足的情况下,成功构建了胃癌细胞代谢 网络的动力学模型。当胞外丝氨酸可用时,模型优先消耗丝氨酸;当甘氨酸生成丝氨酸的速率增加时,模型显著上调生成 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)和S-腺苷同型半胱氨酸(SAH)的稳态通量。结论 本文证明了胃癌细胞对于丝氨酸的优先摄取 以及丝氨酸/甘氨酸转化速率对SAM生成的重要作用,其可能通过调节细胞甲基化进程影响胃癌细胞的增殖能力,为靶向丝 氨酸/甘氨酸代谢的癌症治疗提供了新的思路和方向。

关键词 胃癌,丝氨酸/甘氨酸代谢,细胞增殖,随机动力学分解,Lyapunov函数,S-腺苷甲硫氨酸,甲基化
 中图分类号 Q-03,Q279,Q615,Q-31
 DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0127

20世纪20年代,奥托·瓦伯格(Otto Warburg)开创性地发现了癌细胞的特殊代谢行为,即使在充足氧气供给的情况下,癌细胞仍然将葡萄糖转化为乳酸而不是进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA cycle),该现象被称为Warburg效应^[1]。Warburg效应被发现后近100年间,代谢与癌症的关系得到了广泛的研究。近十多年来,代谢改变已经被视为癌症的重要特征之一^[2-3]。代谢改变可以提供大量的能量和代谢转换所需要的大分子物质,包括蛋白质、核苷酸、脂类以及重要的辅助因子,癌细胞通过代谢改变来维持生存和快速增殖。这也意味着,针对癌细胞所表现出的异常代谢途径可能是治疗癌症的有效手段,靶向癌症代谢的抗癌疗法是癌症治疗的重点研究之一^[4]。

癌细胞通常通过糖酵解(glycolysis)来维持

能量供应和物质需求,而丝氨酸/甘氨酸的生物合成是糖酵解的重要分支。糖酵解中间代谢产物3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3PG)经三步酶促反应转化为丝氨酸(serine),丝氨酸在丝氨酸羟甲基转移酶(serine),丝氨酸在丝氨酸羟甲基转移酶(serine),丝氨酸在丝氨酸羟甲基转移酶(serine),丝氨酸在丝氨酸羟甲基(小个一碳单位参与一碳代谢。一碳代谢由叶酸循环(folate cycle)和甲硫氨酸循环(methionine cycle)和甲硫氨酸循环(methionine cycle)和甲硫氨酸循环(methionine cycle)和脂类等生物大分子。此外,一碳代谢还能够维持肿瘤微环境的氧化还原稳态并为甲基化反应提供底物^[5]。上述一系列相互关联的代谢途径

^{*}国家自然科学基金(16Z103060007)资助项目。

^{**} 通讯联系人。

Tel: 13918074583, E-mail: chenyongcong@shu.edu.cn 收稿日期: 2023-04-07, 接受日期: 2023-06-30

的中心是由 SHMT 催化的丝氨酸到甘氨酸的相互转化,该反应是一碳池 (one-carbon pool)甲基的主要来源,也是细胞内核苷酸从头合成及 DNA 甲基化所必需的。丝氨酸/甘氨酸的转化涉及一碳单位的供给和消耗,是影响癌细胞增殖的关键因素^[6-7]。

癌症代谢的多项研究结果证实了丝氨酸/甘氨 酸代谢对维持癌细胞存活和快速增殖具有重要意 义。功能基因组学证据表明,丝氨酸/甘氨酸生物 合成途径的过度激活在乳腺癌和黑色素瘤中推动了 肿瘤的发生^[8-9]。癌细胞系的初步分析描述了甘氨 酸的消耗以及线粒体丝氨酸/甘氨酸生物合成途径 中酶的表达都与癌细胞的增殖速率相关^[10]。之后 的相关研究表明,癌细胞增殖优先消耗丝氨酸而非 甘氨酸,高水平的甘氨酸甚至可能会损害细胞增 殖^[11]。癌细胞优先消耗丝氨酸生成甘氨酸表明其 用于增殖的一碳单位需求可能推动了丝氨酸到甘氨 酸的转化。

胃癌 (gastric cancer, GC) 是世界范围内一种 严重的消化道恶性肿瘤, 2020年全球新发胃癌病 例超过100万例,死亡病例达76.9万例。在我国, 胃癌发病率和死亡率均处于第3位,造成沉重的 疾病负担。胃癌的发生和发展是涉及多因素和多步 骤的复杂病理过程,其发病和分子机制仍不明 确^[12-13]。胃癌代谢研究的最新进展突出了胃癌与丝 氨酸/甘氨酸代谢的相关性。在胃癌组织中,丝氨 酸和甘氨酸的总体水平较正常组织显著增高^[14]。 丝氨酸/甘氨酸生物合成途径中的磷酸甘油酸脱氢 酶 (phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH)、 磷酸丝氨酸磷酸酶 (phosphoserine phosphatase, PSPH) 和丝氨酸羟甲基转移酶 2 (serine hydroxymethyltransferase 2, SHMT2) 均与胃癌患 者的不良预后显著相关[15-17]。癌症细胞增殖对于丝 氨酸/甘氨酸的需求是明确的,实验结果和临床现 象都表明了丝氨酸/甘氨酸代谢与胃癌有着紧密的 联系。然而,胃癌细胞如何摄取和合成丝氨酸/甘 氨酸以及其影响胃癌细胞增殖的分子机制仍不 清晰 [18-19]。

本研究采用一种基于随机和非梯度系统的势能 景观所建立的自我调节算法,在代谢动力学参数不 足的情况下,构建了一个稳定的胃癌细胞代谢动力 学模型。本文的研究方法由生物学驱动,目的是找 到活细胞能够在代谢物和酶均处于不断变化的情况 下仍能保持代谢稳定的方法。模型的构建过程通过 减少与随机波动相关的李雅普诺夫(Lyapunov)函 数的变化,将酶参数引向能够使代谢网络稳定的空间。选择不同的反应初始值,对模型包含的代谢网络进行多次模拟计算,将计算结果与胃癌组织基因组学数据进行对比,验证了本文所构建的胃癌细胞代谢动力学模型的可靠性。在此基础上,改变模型中代谢网络的边界条件,模拟胃癌细胞对丝氨酸和甘氨酸的不同摄取情况进而调控丝氨酸/甘氨酸和甘氨酸的不同摄取情况进而调控丝氨酸/甘氨酸转化 速率下的模型代谢网络稳态通量,发现丝氨酸/甘 氨酸转化对S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)和 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl homocysteine, SAH)的生成具有重要影响,为靶 向丝氨酸/甘氨酸的胃癌治疗提供了新的方向。

1 材料与方法

1.1 丝氨酸/甘氨酸的生物合成

丝氨酸/甘氨酸的生物合成途径是糖酵解过程 的一个重要代谢分支。同时,其也与三羧酸循环以 及一碳代谢(one-carbon metabolism)具有密切联 系(图1)。丝氨酸和甘氨酸的生物合成包括两个 过程:由葡萄糖从头合成丝氨酸以及丝氨酸和甘氨 酸的可逆转化。在第一步中, 葡萄糖 (glucose) 经多步酶促反应转化为糖酵解的中间产物3PG,其 在 PHGDH 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD+)的 共同作用下被氧化为 3-磷酸羟基丙酮酸 (3-phosphate hydroxypyruvate, 3PHP)。其次,磷 酸丝氨酸转氨酶 (phosphoserine aminotransferase1, PSAT1)利用谷氨酸(glutamate, Glu)为氮供体, 转氨生成3-磷酸丝氨酸(3-phosphoserine, 3PSer) 和α酮戊二酸 (alpha-ketoglutarate, α-KG), α-KG 也是参与三羧酸循环的重要代谢物。最后,通过 PSPH 去磷酸化生成丝氨酸。丝氨酸生成后,在 SHMT作用下实现丝氨酸和甘氨酸的相互转化。 SHMT的两种同工酶SHMT1(细胞质)和SHMT2 (线粒体)催化相同的反应。

1.2 一碳代谢

一碳代谢是指叶酸循环和蛋氨酸循环耦合形成 的双环途径(图2)。在叶酸循环中,叶酸(folic acid)被二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)还原两次,最终生成四氢叶酸 (tetrahydrofolate, THF)。THF接受来自丝氨酸生 成甘氨酸时提供的一碳单位形成5,10-亚甲基四氢 叶酸(5,10-methylene-THF, me-THF)。此外,甘 氨酸在甘氨酸脱氢酶(glycine dehydrogenase,



Fig. 1 An important branch of glycolysis: biosynthesis pathways of serine and glycine



Fig. 2 Overview of one-carbon metabolic pathway formed by the coupling of folate cycle and methionine cycle

GLDC)作用下也可生成me-THF。me-THF既可被 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylene-THF reductase, MTHFR)还原生成5-甲基四氢叶酸 (5-methyl-THF, mTHF),也可被亚甲基四氢叶酸 脱氢酶 1/2/2L (methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase1/2/2L, MTHFD1/2/2L)进一步氧化 为10-甲酰四氢叶酸(10-formyl-THF, F-THF)。 最后, mTHF 在甲硫氨酸合成酶(methionine synthase, MS)作用下去甲基化形成THF,同时将 一碳单位转移至同型半胱氨酸(homocysteine)进 而生成甲硫氨酸(methionine)。

mTHF的去甲基化标志着叶酸循环的完成和甲 硫氨酸循环的开始。甲硫氨酸在甲硫氨酸腺苷转移 酶(methionine adenosyltransferase, MAT)作用下 生成 SAM。组蛋白甲基转移酶(histone methyl transferase, HMT)进一步将 SAM 去甲基化生成 SAH。最后, SAH 被 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶 (SAH hydrolase, SAHH)催化生成同型半胱氨酸, 从而完成甲硫氨酸循环。

1.3 研究方法

本文通过将新陈代谢置于一个适应性过程中来 研究代谢网络的动力学^[20]。本方法参数空间中存 在一种通用的"调节"动力学,其作用是提高代谢 网络的稳定性。关键思想是采用动态景观及其相关的势函数来描述随机网络的稳定性。通过随机动力 学分解,建立了非梯度系统中势函数的存在性和构 造^[21]。"调节"动力学能够将酶参数引向能够使代 谢网络稳定的空间。此外,考虑到化学反应的热力 学约束,进一步约束了酶参数空间的范围,从而提 供一个真实的代谢模型。下面是本文研究方法的具 体内容。

对于细胞内的化学反应,可表示为:

 $S_1 + S_2 + \cdots S_m \stackrel{V_F}{\rightleftharpoons} P_1 + P_2 + \cdots P_n$ (1) 其中, S是反应的底物, P是反应的产物。m和n分 别是底物和产物的数量。 $V_F 和 V_B 分别为反应的正$ 向和反向最大反应速率。

反应的通用速率方程[22]可写为:

$$v(x_{i}, y_{j}) = \frac{V_{\mathrm{F}} \prod_{i=1}^{m} \frac{x_{i}}{K_{i}} - V_{\mathrm{B}} \prod_{j=1}^{n} \frac{y_{j}}{K_{j}'}}{f_{1}(V_{\mathrm{F}}, V_{\mathrm{B}}) \prod_{i=1}^{m} \left(1 + \frac{x_{i}}{K_{i}}\right) + f_{2}(V_{\mathrm{F}}, V_{\mathrm{B}}) \prod_{j=1}^{n} \left(1 + \frac{y_{j}}{K_{j}'}\right)}$$
(2)

其中, $x_i an y_j$ 分别是底物和产物的浓度。 $K_i an K_j'$ 是 每个底物的和产物的米氏常数(Michaelis-Menten constant)。 $f_1 an f_2$ 是由 $f_1(V_F, V_B) = V_F^2/(V_F^2 + V_B^2)$ 和 $f_2(V_F, V_B) = V_B^2/(V_F^2 + V_B^2)$ 给出的归一化因子,用来 表示产物抑制作用。 $f_1 an f_2$ 满足如下关系:

$$f_1(V_F, V_B) + f_2(V_F, V_B) = 1$$
(3)

$$f_1(V_F = 0, V_B) = 0$$
 (4)

 $f_2(V_{\rm F}, V_{\rm B} = 0) = 0 \tag{5}$

方程(2)同时描述正向反应和逆向反应,表 面上看与简单的米氏方程形式不同。在前期工作 中^[22-23],本课题组详细推导了对于典型的酶反应过 程,包括单一底物Uni-Uni机制、单一底物Uni-Bi 机制、双底物随机序列Bi-Uni机制、双底物随机序 列Bi-Bi机制、双底物顺规序列Bi-Bi机制以及双底 物乒乓序列Bi-Bi机制,通过适当的参数变换,其 反应方程都能放到方程(2)的框架中。因此,该 方程具有普适性。同时,对于大规模的代谢网络动 力学建模,采用普适形象的酶反应速率形式能够处 理任意数量的底物和产物,特别有利于大规模的 计算。

对于方程(3),其表示酶反应可逆进行。当底物浓度 x_i 和产物浓度 y_j 很小时,方程(2)的分母可被归一化。对于方程(4),其表示酶反应逆向进行,此时 $V_F = 0$,反应速率和 x_i 无关,方程(2)

的分子和分母中的第一项可被消除。类似地,方程 (5) 表示酶反正向进行,此时 $V_{\rm B} = 0$,方程 (2) 中的分子和分母等于零。

本文考虑一个由N个代谢物构成的代谢网络, 网络代谢物浓度可表示为:

$$\boldsymbol{x}^{\mathrm{T}} = \begin{pmatrix} \boldsymbol{x}_1, \boldsymbol{x}_2, \cdots, \boldsymbol{x}_N \end{pmatrix} \tag{6}$$

其中,T表示转置。对于这样的一个代谢网络,关 于网络的动力学方程可写为:

 $\dot{x} = Sv(x) + b(x,t) = F(x,V,t)$ (7) 其中,S是(N×M)的化学计量矩阵,连接化学反 应和代谢物,M是代谢网络包含的化学反应总数。 v(x)是(M×1)的速度矩阵,其每个分量以式 (2) 形式表示。b(x, t)是(N×1)的向量,表示进出代 谢网络的通量,也是模型中代谢网络的边界条件。 V为参数空间中覆盖网络上所有化学反应的向量, 即所有反应的 $V_{\rm F}$ 和 $V_{\rm Bo}$ 如果b(x, t)不是t的显函 数,那么b(x, t)可以并入式 (7)的第一项中。此 后,假设b(x, t) = b(x),式 (7) 变为:

$$\dot{x} = Sv(x) + b(x) = F(x,V) \tag{8}$$

处于式(8)下的动力学系统通常是不稳定的, 一些代谢物会迅速积累而另一些会快速消耗。在这 里,相关的一个生物学问题是:活细胞如何在代谢 物和酶浓度处于波动下调整其参数并保持代谢稳定 性。为了找到在式(8)下调整参数以实现代谢网 络稳定的方法,本文对式(8)添加随机噪声 $\xi(x, V, t)$,其表示代谢网络上的随机波动, 得到:

$$\dot{x} = F(x,V) + \xi(x,V,t) \tag{9}$$

 $\langle \xi(x,V,t)\xi(x,V,t')^T \rangle = 2D(x,V)\delta(t-t')(10)$

其中, *D*为随机噪声ξ的扩散矩阵, δ为随机噪声ξ 的方差, *T*表示矩阵的转置。ξ的均值为0, 方差如 式(10)所示。值得注意的是,本方法中,系统的 稳定性是指稳态解可以在随机扰动下保持稳定,而 随机扰动存在于任何生物系统中。因此,让其参与 "调节"的构建是合理的。

通过上文提及的随机动力学分解^[21],识别出 系统的势函数 $\phi(x, V)$,即式(9)的Lyapunov函 数,其满足如下关系:

$$\left[\sum(x,V) + \Omega(x,V)\right]F(x,V) = -\nabla_x\phi(x,V)(11)$$
$$\left[\sum(x,V) + \Omega(x,V)\right]D(x,V)\left[\sum(x,V) - \Omega(x,V)\right] = \sum(x,V)$$
(12)

其中, $\Sigma(X, V)$ 是一个非负对称矩阵, $\Omega(x, V)$ 是一个反对称矩阵。 $\Sigma(X, V)$ 和 $\Omega(x, V)$ 均由扩 散矩阵D决定。在本文的定义中,稳定的代谢网络 解对应势 $\phi(x, V)$ 中的局部最小值。

进一步将一个非负代价函数 $\psi(x, V)$ 与 Lyapunov函数 $\phi(x, V)$ 的变化联系起来。 $\psi(x, V)$ 为每个代谢物的变化速率F与 Σ 的乘积,表示代 谢网络的整体通量(flux)。

当V不变时, $\psi(x, V)$ 与 $\phi(x, V)$ 有如下关系:

$$\frac{\mathrm{d}\phi(x,V)}{\mathrm{d}t}\bigg|_{V=const} = -F(x,V)^T \Sigma(x,V)F(x,V)$$
$$= -\psi(x,V) \tag{13}$$

由上式可知,当*V*不变时, $\phi(x, V)$ 实际上是 原始网络的 Lyapunov 函数。在x(t)的轨迹上,作 为 Lyapunov 函数的一个性质, $\phi(x, V)$ 随时间单 调递减,这也被式(13)所证示。如果x接近稳 态,则 $\frac{d\phi(x, V)}{dt} \rightarrow 0^{-}$ 。因此,"调节"的目的是 改变*V*,使d $\phi(x, V)/dt$ 趋近 0^{-} 。为此,本文对*V*加 入了如下调节:

$$W(x,V) \frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = -\nabla_v \psi(x,V) \tag{14}$$

其中, W(x, V)是对称部分有正特征值的矩阵。 我们考虑真实的代谢过程,确定了W(x, V)的具 体形式,"调节"的最终形式为:

$$\tau \frac{\mathrm{d}V_k}{\mathrm{d}t} = -V_k^2 \partial_{V_k} \left[\left(\frac{1}{V_k N_k} \right) \sum_n (1 + c_n) F_n^2(x, V) \right] (15)$$

其中, τ 是调节过程的特征时间尺度, N_{κ} 是指受 V_{κ} 影响的代谢物总数, $V_{\kappa} \in \{V_{\rm F}, V_{\rm B}\}$, c_{κ} 是第n个代谢物的碳数。当给出 $V_{\rm F}$ 和 $V_{\rm B}$ 的初始值后,如果代谢网络不能达到稳定,则初始值能够在式(15)的作用下逐步增大并最终使代谢网络达到稳定状态。通过式(15)得到了一组可以满足系统达到稳定的 $\{V_{\rm F}, V_{\rm B}\}$ 。注意,任何通量平衡解F(x, V) = 0都是式(15)的解。因此,式(15)可以被视为是一种增强的通量平衡分析,其优势是可排除代谢网络的不稳定解。对于式(14)能够提高代谢网络稳定性的证明以及W(x, V)具体形式的确定,详见参考文献[20]。

本文进一步考虑热力学定律对代谢网络的影响,化学反应的平衡由生成物和反应物之间的吉布 斯自由能差决定,这反过来又决定了每个反应的平 衡常数*K*_{eq}。因此,每个化学反应的热力学约束如 下所示:

$$\frac{V_{\rm F} \prod_{j=1}^{n} K_j'}{V_{\rm B} \prod_{i=1}^{m} K_i} = K_{\rm eq} \propto \exp\left(-\frac{\Delta G}{RT}\right) \quad (16)$$

其中, ΔG 是吉布斯自由能差,R为普适气体常数, T为热力学温度。式(16)在准稳态 (quasistationary)下成立,对于每组{ $V_{\rm F}$, $V_{\rm B}$ },式 (16)给出了米氏常数{K,K'}的一组优化条件。 对于满足式(16)的{K,K'},保持 $\left\{\frac{x}{K}\right\}$ 和 $\left\{\frac{y}{K'}\right\}$ 的 比值不变从而确定代谢物的最佳浓度。对于真实的 代谢过程,{K,K'}的变化可能是代谢物抑制或激 活的结果。

作为方法的一个应用,还可以计算出代谢网络 的弛豫时间 (relaxation time),即代谢网络中的代 谢物浓度由偏离稳态恢复到稳定状态所用的时间, 其可以用来评估代谢网络稳态解的稳定性以及代谢 网络的动态特性。为了量化分析,将式(7)线性 化。当式(7)处于稳态时,计算其雅可比矩阵 (Jacobian matrix)的特征值λ_i。本文将弛豫时间定 义为:

$$RT = \frac{1}{N} \left(\sum_{i} \frac{1}{\lambda_{i}} \right) \tag{17}$$

其中,N是非零特征值的个数。零特征值对应于线 性化方程中的冗余自由度,因此它们被排除在计算 之外。非零值的数量由式(7)中化学计量矩阵S 的秩决定,当不存在负实部特征值时,证明了解的 稳定性。

2 结 果

2.1 胃癌细胞代谢动力学模型

本研究构建的胃癌细胞代谢动力学模型所包含

的代谢途径包括糖酵解 (glycolysis)、糖异生 (gluconeogenesis)、丝氨酸和甘氨酸的生物合成 (serine and glycine biosynthesis)、一碳代谢以及 TCA循环 (图3)。模型代谢网络由61个代谢物和 50个化学反应构成,表1列出了代谢网络所包含的 代谢物及相关参数信息。



Fig. 3 The metabolic network contained in the metabolic kinetics model of gastric cancer cell

	Metabolite ¹⁾	Abbreviation ²⁾	Biomass ³⁾	Concentration ⁴⁾
1	ATP	ATP	-0.3	0.117
2	ADP	ADP	0.3	0.07
3	AMP	AMP	0	0.137
4	NADH	NADH	-0.1	0.008
5	NAD	NAD	0.1	0.02
6	NADPH	NADPH	-0.1	0.005
7	NADP	NADP	0.1	0.002
8	$FADH_2$	FADH ₂	0	1

Table 1 Metabolites and related parameters contained in the metabolic kinetics model of gastric cancer cell

				Continued to Table 1
	Metabolite ¹⁾	Abbreviation ²⁾	Biomass ³)	Concentration ⁴⁾
9	FAD	FAD	0	0.001
10	GTP	GTP	0	0.015
11	GDP	GDP	0	0.016
12	Q	Q	0	1
13	QH_2	QH ₂	0	1
14	Cyt-cox	Cyt-cox	0	1
15	Cyt-cred	Cyt-cred	0	1
16	Pi	Pi	0	1
17	PPi	PPi	0	1
18	CoA	CoA	0	1
19	CO ₂	CO ₂	0	1
20	HCO ₃	HCO ₃	0	1
21	Н	Н	0	1
22	Glucose	Glc	0	1
23	Glucose-6-phosphate	G6P	0	1
24	Fructose-6-phosphate	F6P	-0.04	1
25	Fructose-1,6-bisphosphate	FBP	0	1
26	Dihydroxyacetone phosphate	DHAP	-0.02	0.007
27	Glyceraldehyde-3-phosphate	GAP	0	0.018
28	3-Phosphoglycerate	3PG	0	0.012
29	Phosphoenolpyruvate	PEP	0	0.001
30	Pvruvate	Pvr	-0.08	0.562
31	Lactate	Lactate	0	1.082
32	Oxaloacetate	QAA	0	0.351
33	Acetyl-CoA	acetyl CoA	-0.05	1
34	Citrate	citrate	0	0.075
35	Isocitrate	isocitrate	0	0.026
36	Alpha-ketoglutaric acid	a-KG	-0.01	0.025
37	Succinyl-CoA	succinvl CoA	-0.03	1
38	Succinate	Succ	0	0.053
39	Fumarate	Fum	0	0.063
40	Malate	Mal	0	0.8
40 A1	Glutamate	Glu	0	1 127
41 42	Asportate	Asp	0	0.211
12	NH	NH4	-0.1	0.211
4J 11	Glutamine	Gln	-0.1	0.432
44 15	Asparagine	Asn	0	0.432
45	Alonino	Ala	0	0.040
40	2 Dhoomhoourmuisto	Ala	0	0.494
4/	2 Dharnharaning	SPHO-Pyr	0	1
40 40	5-r nosphoserine	5Er 9	0.05	1
49 50	Serine	Ser	0.05	0.074
50	1 ctranyaroioiate		U	1
51	5,10-ivieinylenetetranydrofolate	melHF	0	1
52	Glycine	Gly	0.05	0.362
33	5-Methyltetrahydrofolate	mTHF	0	1
54	Homocysteine	Hc	0	1
52 53 54 55	Glycine 5-Methyltetrahydrofolate Homocysteine Methionine	Gly mTHF Hc Met	0.05 0 0 0	0.362 1 1 1

				Continued to Table 1
	Metabolite ¹⁾	Abbreviation ²⁾	Biomass ³⁾	Concentration ⁴⁾
56	Folic acid	Folic acid	0	1
57	10-Formyltetrahydrofolate	F-THF	0	1
58	S-adenosyl-L-methionine	SAM	0	1
59	S-adenosyl-L-homocysteine	SAH	0	1
60	5-Methylcytosine	ME	0	1
61	Adenosine	Adenosine	0	1

¹)Metabolite: full name of metabolite; ²/Abbreviation: metabolite name abbreviation; ³/Biomass: non-zero values are used to specify the flux input or output of the metabolic network, the flux output to the outside is set to match true cell physiological values, and the available nutrient intake flux is self-regulated by the algorithm; ⁴/Concentration: the concentration of non-1-valued metabolites was determined by the metabolomics data of gastric cancer tissues from multiple groups^[24-25], and the concentration of metabolites without relevant experimental data was set as 1.

由式(15)可知,模型代谢网络的稳态通量与 $V_{\rm F}$ 和 $V_{\rm B}$ 的初始值有关。根据这一特点,我们可以 通过改变 $V_{\rm F}$ 和 $V_{\rm B}$ 的初始值来对模型进行多次计算, 从而得到具有一定统计学意义的模型稳态代谢网络 通量,这有助于对模型可靠性和真实性的判断。因 此,我们从小的初始值开始,逐步增大 $V_{\rm F}$ 和 $V_{\rm B}$ 的 值(0.01~1,增幅0.01),对模型进行了100次模拟 计算并得到其对应初始值的代谢网络稳态通量(模 型100次模拟计算结果见表S1)。

对100次代谢网络的稳态通量进行聚类分析, 其稳态通量的整体水平如图4a所示。之后, 使用来自上海交通大学附属瑞金医院的胃癌组织 RNA-seq数据,从中提取出图3所包含的酶基因数 据并按照图4a排序,接着采用主成分分析 (principal component analysis, PCA)对其进行降 维处理(图4b)。图4a中43个化学反应(总数为 45)的稳态通量水平与图4b中对应的酶基因表达 水平一致,匹配率为95.6%。上述结果表明,模型 计算结果与其对应的胃癌组织RNA-seq数据比对良 好,证明了本文所构建的胃癌细胞代谢动力学模型 的可靠性。关于模型构建及验证的更多细节 见**3.1**。

2.2 丝氨酸/甘氨酸代谢转换的可控调节

为确定胃癌细胞对丝氨酸/甘氨酸的利用情况 以及丝氨酸/甘氨酸摄入对胃癌细胞代谢网络的影 响,本文通过改变胃癌细胞代谢网络的边界条件, 即式(8)中的*b*(*x*),模拟了胃癌细胞的4种摄入 状态:不摄入丝氨酸和甘氨酸;只摄入丝氨酸;只 摄入甘氨酸;丝氨酸和甘氨酸均摄入。丝氨酸/甘 氨酸转化的稳态通量计算结果与丝氨酸/甘氨酸摄

入的对应情况如表2所示。

由表2可知, 丝氨酸/甘氨酸转换的稳态通量随 着丝氨酸/甘氨酸摄入情况的不同,其计算结果存 在符号的改变,表明丝氨酸/甘氨酸转化的方向发 生了相应的变化。在胃癌细胞代谢动力学模型中, 胞外丝氨酸的可用性决定了胞内丝氨酸/甘氨酸的 转换方向。当胞外丝氨酸可用时,胞内由丝氨酸生 成甘氨酸;当胞外丝氨酸不可用时,胞内由甘氨酸 生成丝氨酸。这也意味着,通过改变模型的边界条 件能够实现对丝氨酸/甘氨酸转换的可控调节。

2.3 模型代谢网络稳态通量变化

丝氨酸/甘氨酸转换提供的一碳单位能够参与 多种可能的代谢途径影响细胞的增殖能力,包括核 苷酸的生物合成、蛋白质的生物合成以及DNA的 甲基化^[5](图5)。为确定丝氨酸/甘氨酸转化对胃 癌细胞一碳代谢的动态影响,本文计算了不同丝氨 酸/甘氨酸转换速率下胃癌细胞代谢动力学模型的 代谢网络稳态通量。

当模型不能从胞外摄取丝氨酸和甘氨酸时,细胞内由甘氨酸转化为丝氨酸(表2)。在这种情况下,上调甘氨酸生成丝氨酸的 $V_{\rm F}$ 和 $V_{\rm B}$,来模拟增加其对应的酶(SHMT)活性。此时一碳单位的消耗速度增加,其能够影响一碳代谢中多个调控细胞增殖的关键代谢物(mTHF,SAM等)的生成水平。这也意味着,通过计算模型处于不同SHMT活性下的一碳代谢稳态通量,能够确定一碳代谢中受丝氨酸/甘氨酸转化速率影响最显著的代谢反应。图6展示了模型丝氨酸/甘氨酸转换处于 $V_{\rm F}$, $V_{\rm B}=10$ (图6a)和 $V_{\rm F}$, $V_{\rm B}=10$ (图6b)时一碳代谢途径的稳态通量计算结果(其他反应速率不变)。



Fig. 4 Comparison between computed results and RNA-seq data

(a) Modelled metabolic fluxes, normalized for each reaction for gastric cancer cell metabolic network under different initial. (b) Corresponding RNA-seq data from gastric cancer tissues.

	•	•
Serine/glycine intake in the model		Steady-state fluxes of serine/glycine conversion/(mmol \cdot L ⁻¹ \cdot s ⁻¹)
Serine	Glycine	
0	0	-0.55
+0.05	0	0.07
0	+0.05	-0.25
+0.05	+0.05	0.24

 Table 2
 Steady-state fluxes of serine/glycine conversion with different serine/glycine intake



Fig. 5 One-carbon unit from the serine/glycine conversion can be involved in several possible metabolic pathways to influence cell proliferation



Fig. 6 Steady-state flux of one-carbon metabolism pathways in kinetics model of gastric cancer cells at conversion rate is equal to 1 (a) and 10 (b)

表3列出了一碳代谢中各个化学反应在甘氨酸 生成丝氨酸的 $V_{\rm F}$ 和 $V_{\rm B}$ 由1变为10后的稳态通量增 幅。由表3可知,当甘氨酸转化为丝氨酸的速率提 高时,胃癌细胞代谢动力学模型显著增加生成 SAM、SAH和同型半胱氨酸的稳态通量,分别增加了231.58%、213.57%和212.23%。表明在胃癌细胞中,丝氨酸/甘氨酸转化速率显著影响一碳代谢中SAM、SAH和同型半胱氨酸的生成水平。

Table 3 The percentage increase of steady-state flux of one-carbon metabolism after $V_{\rm F}$ and $V_{\rm B}$ change from 1 to 10

Reaction	Percentage increase of steady-state flux/%
meTHF+NADPH←mTHF+NADP	23.98
mTHF+Hc←THF+Met	23.97
THF+2 NADP←Folate+2 NADPH	0.69
meTHF+NADP→F-THF+NADPH	-6.12
ATP+Met→Pi+PPi+SAM	231.58
SAM→SAH+ME	213.57
SAH→Hc+adenosine	212.23
$\mathbf{Gly}\text{+}\mathbf{NAD}\text{+}\mathbf{THF} \rightarrow \mathbf{NH}_4\text{+}\mathbf{NADH}\text{+}\mathbf{meTHF}\text{+}\mathbf{CO}_2$	44.62

3 讨 论

3.1 胃癌细胞代谢动力学模型的构建及验证

3.1.1 边界条件

在胃癌细胞代谢动力学模型的构建过程中,除 了确定模型所包含的代谢途径(图3),还需要考 虑代谢网络的边界条件。当只选择细胞中完整代谢 反应的一个子集进行研究时,需要处理所选部分与 细胞其余部分以及细胞环境之间的通量。本文采用 3种处理方式的耦合来模拟式(7)中的外部相互 作用。

第一种处理方法是让代谢物如CO2或磷酸盐 (phosphate)保持恒定的浓度。这适用于代谢物参 与大量反应,或者代谢物可以自由地进出细胞。第 二种处理是对于某些特定的代谢物对(通常是辅 酶),例如三磷酸腺苷(ATP)和二磷酸腺苷 (ADP)。其中,一对代谢物中的某一个代谢物总 是出现在另一个代谢物所参与反应的不同侧。因 此,这些特定代谢物对的总浓度在代谢网络上保持 守恒。本文通过为每对代谢物添加虚拟循环反应 (virtual recycling reaction) 来模拟边界通量去处理 这种类型。第三种也是最常见的一种边界条件,涉 及代谢网络的养分摄取(nutrient intake)和生物量 生产 (biomass production)。在代谢动力学模型中, 除了代谢网络所包含的代谢物 (表1), 还添加了 一种虚拟的"外部"代谢物 (external metabolite), 它能够和代谢网络中的某些代谢物进行反应,以此 代表这些代谢物和模型中未包括的代谢部分之间的 可调节交换。在2.2中,正是通过调节这种"外 部"代谢物与丝氨酸/甘氨酸的通量交换实现了丝 氨酸/甘氨酸转换的可控调节。

3.1.2 初始值

对于大规模的代谢网络动力学建模,获得足够 多的体内动力学参数一直是一个主要的障碍^[26]。 在没有可靠实验数据情况下,本文将代谢物的初始 浓度设为1 mmol/L。同理,将式(2)中的初始米 氏常数K,和K,'分别设为其对应底物和产物的初始 浓度, 即 $x_i/K_i = x_i/K_i' = 1$ 。这样的设定来自对生理 条件下细胞中化学反应的观察, 当反应物浓度与酶 的亲和力相匹配时, 酶是最有效的^[27]。对于生理 条件下已知可逆的所有化学反应,其热力学平衡常 数(thermodynamic equilibrium constants) K_{eq} 设为 1。对于模型中所有化学反应的V_F和V_B,不同的初 始值会得到不同的代谢网络稳态通量。本文对 V_r 和V_B选择了较小的初始值。如果初始值能够使代 谢网络达到稳定,则不对其进行调控。如果初始值 不能使代谢网络达到稳定,则其在方程(15)的调 控作用下,逐步增大并最终能够使代谢网络达到稳 定状态。对于胃癌细胞代谢动力学模型所包含的 61个代谢物, 30个由胃癌组织代谢组学数据确 定^[24-25],其余浓度均设为1 mmol/L(表1)。当得 到胃癌细胞更多精确的动力学参数信息时,模型可 以得到进一步优化。

3.1.3 模型计算结果与对应RNA-seq数据的对比

在2.1中,为验证本文所构建的胃癌细胞代谢动力学模型的可靠性,将不同初始值下的模型代谢网络稳态通量与上海交通大学附属瑞金医院的胃癌组织RNA-seq数据(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/,

GSE54129)进行了对比(图4)。在对生物学信息 进行分析时,通常会面临大量的高维数据,如基因 表达数据(图4b)和蛋白质表达数据等。这些数 据可能包含大量的变量,而且这些变量之间可能存 在复杂的相互关系。为了更好地理解和解释这些数 据,需要将这些数据转换为更低维度的表示形式。 PCA 就是一种常用的降维方法,它可以将高维数 据转换为低维数据,同时保留原始数据中的主要变 化信息^[28]。换句话说,通过PCA降维,能将生物 学信息中的"噪声"信息去除。

在图4a中,根据聚类分析结果将模型计算结 果分为3组(A1、A2、A3),其分别与图4b中根 据基因表达情况和聚类分析结果(PCA降维后) 所划分的3组胃癌组织样本(B1、B2、B3)相对 应。在对比过程中,优先考虑A1-B1和A3-B3。除 去电子传递链(electron transport chain, ETC)部 分(原因见3.1.1),选择45个化学反应的稳态通量 与其对应的酶基因表达进行对比。其中,43个化 学反应对比良好。需要特别说明的是,与3.2相关 的化学反应被包含在内。

3.2 丝氨酸/甘氨酸转换影响胃癌细胞增殖的动力 学机制

在2.2中,通过改变胃癌细胞代谢动力学模型 摄取丝氨酸/甘氨酸的能力,模拟胃癌细胞不同的 营养摄取模式。当丝氨酸可用时,模型优先消耗丝 氨酸生成甘氨酸,表明胃癌细胞与其他多种癌症细 胞一样优先摄取丝氨酸以满足其增殖需求^[11]。由 表2可知,模型胞外丝氨酸的可用性还能够决定胞 内丝氨酸/甘氨酸转换的方向,这与多种肿瘤的生 长和增殖都依赖于细胞外丝氨酸的可用性一致^[29]。 当小鼠被限制了丝氨酸和甘氨酸的摄入时, HCT116结肠癌细胞的异种移植生长速度大约是正 常饮食的一半^[30]。在人类结肠癌和肺癌细胞系中, 细胞在含有丝氨酸而不含甘氨酸的培养基中的增殖 程度,与在含有这两种氨基酸的培养基中的增殖程 度难以区分,而单独切断丝氨酸与耗尽这两种氨基 酸对细胞增殖的影响程度相同^[11]。结合上述研究 及本文的模拟结果,表明丝氨酸/甘氨酸转换的方 向改变可能是丝氨酸影响癌症细胞增殖的关键 原因。

丝氨酸到甘氨酸的转化提供了一个一碳单位, 而甘氨酸到丝氨酸的转化需要一个一碳单位(图 5)。胃癌细胞优先消耗丝氨酸生成甘氨酸表明其对 于一碳单位的需求可能推动了丝氨酸到甘氨酸的转 化。在2.3中,通过增加胃癌细胞代谢动力学模型 中甘氨酸转换成丝氨酸的反应速率,模拟胃癌细胞 快速消耗一碳单位,这会导致其用于细胞增殖的一 碳单位不足。通过观察模型在一碳单位不足应激下 的自主调控发现,其显著上调了生成SAM和SAH 的稳态通量(分别增加231.58%和213.57%),而其 他代谢途径如mTHF生成的稳态通量变化则较小 (增加23.97%)。在多种类型的癌细胞中,叶酸代 谢所提供的一碳单位参与SAM生成的反应似乎具 有较低的活性,这与本文2.3中SAM的生成通量水 平较低一致(图4)。但最近的研究表明,丝氨酸 的可用性能够影响ATP的从头合成从而间接支持 SAM的生成^[31],本文的结果进一步支持了该 结论。

SAM 是 DNA 和 RNA 甲基化以及组蛋白甲基 化反应的主要甲基供体, DNA 序列特定位点和组 蛋白尾部的甲基化是人体基因组中调节基因表达的 主要表观遗传特征之一。SAM及其衍生物SAH可 以通过调节关键表观遗传酶的活性,直接影响肿瘤 细胞的表观遗传景观 (epigenetic landscape), 最终 决定癌症细胞的命运 [32-33]。最近的一项体外实验表 明,SAM对于胃癌细胞的增殖能力具有重要影响。 高水平的 SAM 显著抑制了胃癌细胞的增殖能力, 而低水平的SAM则能够促进胃癌细胞的增殖^[34]。 此外, SAM 也被证明能够显著影响体外乳腺癌细 胞和结直肠癌细胞的增殖能力[35-36]。胃癌细胞代谢 动力学模型在甘氨酸转化为丝氨酸的速率提高时, 显著提升了SAM的生成通量,而SAM又与胃癌细 胞增殖能力密切相关。这表明可以通过改变胃癌细 胞中丝氨酸/甘氨酸的转化速率来调控 SAM 的生 成,其可能通过改变细胞甲基化水平进而影响其增 殖能力。

综上所述,本文的研究结果表明,胃癌细胞中 由丝氨酸/甘氨酸转换所提供的一碳单位对SAM和 SAH的生成具有重要影响,而SAM作为细胞内重 要的甲基供体,其水平能够直接调控细胞的增殖能 力。这表明在胃癌细胞中,丝氨酸/甘氨酸代谢很 有可能是通过改变SAM水平进而调控细胞甲基化 来影响其增殖能力。这可能是丝氨酸/甘氨酸代谢 能够影响胃癌细胞增殖的一种潜在动力学机制。

4 结 论

胃癌是世界范围内恶性程度最高的肿瘤之一, 也是中国重大的健康威胁。癌症代谢的相关研究表 明,丝氨酸/甘氨酸代谢对肿瘤细胞的增殖能力具 有重要影响。本研究通过构建胃癌细胞代谢动力学 模型并对其进行调控分析,证明了胃癌细胞对于丝 氨酸的优先摄取以及丝氨酸/甘氨酸转换速率对 SAM和SAH生成的重要影响,其很有可能是丝氨 酸/甘氨酸代谢能够影响胃癌细胞增殖的一种潜在 动力学机制。本文的研究结果进一步强调了癌症细 胞丝氨酸/甘氨酸代谢与SAM的联系,这为靶向丝 氨酸/甘氨酸代谢的抗癌疗法提供了新的思路和 方向。

利用本研究所采用的大型代谢动力学建模方 法,能够在动力学参数不足的情况下构建一个稳定 的代谢动力学模型。当获得更多可靠的生物学信息 时,模型可以被进一步优化。在此基础上,通过改 变癌症细胞动力学模型的边界条件或者特定代谢途 径的反应速率,能够模拟癌症细胞在不同应激生理 条件下的自主反应,为探索癌症发生发展的分子机 制以及寻找新的治疗靶点提供了一种新的视角。

致谢 感谢上海纳诺巴伯纳米科技有限公司对本研 究的帮助和支持,感谢实验室成员姚梦超、熊瑞 琪、苏洋、杨旭云的讨论。

附件 见本文网络版 (http://www.pibb.ac.cn或http: //www.cnki.net):

PIBB 20230127 Table S1.xlsx

参考文献

- Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. J Gen Physiol, 1927, 8(6): 519-530
- [2] Ao P, Galas D, Hood L, *et al.* Cancer as robust intrinsic state of endogenous molecular-cellular network shaped by evolution. Med Hypotheses, 2008, 70(3): 678-684
- [3] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011, 144(5): 646-674
- [4] Farhadi P, Yarani R, Dokaneheifard S, *et al.* The emerging role of targeting cancer metabolism for cancer therapy. Tumor Biol, 2020, 42(10): 1010428320965284
- [5] Geeraerts S L, Heylen E, De Keersmaecker K, *et al.* The ins and outs of serine and glycine metabolism in cancer. Nat Metab, 2021, 3(2): 131-141
- [6] Amelio I, Cutruzzola F, Antonov A, et al. Serine and glycine metabolism in cancer. Trends Biochem Sci, 2014, 39(4): 191-198
- [7] Pan S, Fan M, Liu Z, et al. Serine, glycine and one-carbon metabolism in cancer (review). Int J Oncol, 2021, 58(2): 158-170
- [8] Possemato R, Marks K M, Shaul Y D, et al. Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast

cancer. Nature, 2011, 476(7360): 346-350

- [9] Locasale J W, Grassian A R, Melman T, et al. Phosphoglycerate dehydrogenase diverts glycolytic flux and contributes to oncogenesis. Nat Genet, 2011, 43(9): 869-874
- [10] Jain M, Nilsson R, Sharma S, et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. Science, 2012, 336(6084): 1040-1044
- [11] Labuschagne C F, Van Den Broek N J, Mackay G M, et al. Serine, but not glycine, supports one-carbon metabolism and proliferation of cancer cells. Cell Rep, 2014, 7(4): 1248-1258
- Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020:
 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249
- [13] 刘宗超,李哲轩,张阳,等.2020全球癌症统计报告解读.肿瘤 综合治疗电子杂志,2020,7(2):1-13
 LiuZC,LiZX,ZhangY,et al. Journal of Multidisciplinary Cancer Management (Electronic Version),2020,7(2):1-13
- [14] Wang H, Zhang H, Deng P, *et al.* Tissue metabolic profiling of human gastric cancer assessed by (1)H NMR. BMC Cancer, 2016, 16(1): 1-12
- [15] Xian Y, Zhang S, Wang X, et al. Phosphoglycerate dehydrogenase is a novel predictor for poor prognosis in gastric cancer. Onco Targets Ther, 2016, 9: 5553-5560
- [16] Huang MY, Liu XY, Shao Q, et al. Phosphoserine phosphatase as a prognostic biomarker in patients with gastric cancer and its potential association with immune cells. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1):1
- [17] Shi H, Fang X, Li Y, et al. High expression of serine hydroxymethyltransferase 2 indicates poor prognosis of gastric cancer patients. Med Sci Monit, 2019, 25: 7430-7438
- [18] Xiao S, Zhou L. Gastric cancer: metabolic and metabolomics perspectives (review). Int J Oncol, 2017, 51(1): 5-17
- [19] Kadam W, Wei B W, Li F. Metabolomics of gastric cancer. Adv Exp Med Biol, 2021, 1280: 291-301
- [20] Chen Y C, Yuan R S, Ao P, et al. Towards stable kinetics of large metabolic networks: nonequilibrium potential function approach. Phys Rev E, 2016, 93(6): 062409
- [21] Ao P. Potential in stochastic differential equations: novel construction. J Phys A Math Gen, 2004, 37(3): L25-L30
- [22] Lee L W, Yin L, Zhu X M, et al. Generic enzymatic rate equation under living conditions. J Biol Syst, 2007, 15(4): 495-514
- [23] 徐岷涓,朱晓梅,林保宏,等. 酶反应速率方程的普适形式.生物化学与生物物理进展,2011,38(8):759-767
 Xu M J, Zhu X M, Lin B H, et al. Prog Biochem Biophys, 2011, 38(8):759-767
- [24] Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, et al. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. Cancer Res, 2009, 69(11): 4918-4925
- [25] Hur H, Paik M J, Xuan Y, et al. Quantitative measurement of organic acids in tissues from gastric cancer patients indicates

increased glucose metabolism in gastric cancer. PLoS One, 2014, **9**(6): e98581

- [26] Jia G, Stephanopoulos G, Gunawan R. Ensemble kinetic modeling of metabolic networks from dynamic metabolic profiles. Metabolites, 2012, 2(4): 891-912
- [27] Berg J M, Tymoczko J L, Stryer L. Biochemistry. 5th ed. New York: Freeman WH, 2002:285-289
- [28] Lever J, Krzywinski M, Altman N. Points of significance: principal component analysis. Nat Methods, 2017, 14(7): 641-643
- [29] Mattaini K R, Sullivan M R, Vander Heiden M G. The importance of serine metabolism in cancer. J Cell Biol, 2016, 214(3): 249-257
- [30] Maddocks O D, Berkers C R, Mason S M, et al. Serine starvation induces stress and p53-dependent metabolic remodelling in cancer cells. Nature, 2013, 493(7433): 542-546
- [31] Maddocks O D, Labuschagne C F, Adams P D, et al. Serine metabolism supports the methionine cycle and DNA/RNA methylation through *de novo* ATP synthesis in cancer cells. Mol Cell, 2016, 61(2):210-221

- [32] Friso S, Udali S, De Santis D, et al. One-carbon metabolism and epigenetics. MolAspects Med, 2017, 54: 28-36
- [33] Mosca L, Vitiello F, Borzacchiello L, et al. Mutual correlation between non-coding RNA and S-adenosylmethionine in human cancer: roles and therapeutic opportunities. Cancers, 2021, 13(13): 3264-3280
- [34] Tong D, Zhang J, Wang X, et al. MiR-22, regulated by MeCP2, suppresses gastric cancer cell proliferation by inducing a deficiency in endogenous S-adenosylmethionine. Oncogenesis, 2020,9(11):99-115
- [35] Mahmood N, Arakelian A, Muller W J, et al. An enhanced chemopreventive effect of methyl donor S-adenosylmethionine in combination with 25-hydroxyvitamin D in blocking mammary tumor growth and metastasis. Bone Res, 2020, 8(1): 28-40
- [36] Zsigrai S, Kalmár A, Nagy Z B, et al. S-adenosylmethionine treatment of colorectal cancer cell lines alters DNA methylation, DNA repair and tumor progression-related gene expression. Cells, 2020, 9(8): 186-204

The Quantitative Analysis of Dynamic Mechanisms Impacting Gastric Cancer Cell Proliferation *via* Serine/glycine Conversion^{*}

FAN Jun-Wu¹, ZHU Xiao-Mei², FAN Zhi-Yuan³, LIU Bing-Ya⁴, AO Ping⁵, CHEN Yong-Cong^{1)**}

(¹⁾Department of Physics, Shanghai University, Shanghai 200444, China;

²⁾Shanghai Key Lab of Modern Optical System, School of Optical–Electrical Computer Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

³⁾Department of Breast Surgery, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China;

⁴⁾Department of Surgery, Shanghai Institute of Digestive Surgery, Shanghai Key Laboratory of Gastric Neoplasms, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China;

⁵⁾College of Biomedical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract Objective Gastric cancer (GC) seriously affects human health and life, and research has shown that it is closely related to the serine/glycine metabolism. The proliferation ability of tumor cells is greatly influenced by the metabolism of serine and glycine. The aim of this study was to investigate the molecular mechanism of serine/glycine metabolism can affect the proliferation of gastric cancer cells. Methods In this work, a stable metabolic dynamic model of gastric cancer cells was established via a large-scale metabolic network dynamic modeling method in terms of a potential landscape description of stochastic and non-gradient systems. Based on the regulation of the model, a quantitative analysis was conducted to investigate the dynamic mechanism of serine/ glycine metabolism affecting the proliferation of gastric cancer cells. We introduced random noise to the kinetic equations of the general metabolic network, and applied stochastic kinetic decomposition to obtain the Lyapunov function of the metabolic network parameter space. A stable metabolic network was achieved by further reducing the change in the Lyapunov function tied to the stochastic fluctuations. Results Despite the unavailability of a large number of dynamic parameters, we were able to successfully construct a dynamic model for the metabolic network in gastric cancer cells. When extracellular serine is available, the model preferentially consumes serine. In addition, when the conversion rate of glycine to serine increases, the model significantly upregulates the steadystate fluxes of S-adenosylmethionine (SAM) and S-adenosyl homocysteine (SAH). Conclusion In this paper, we provide evidence supporting the preferential uptake of serine by gastric cancer cells and the important role of serine/glycine conversion rate in SAM generation, which may affect the proliferation ability of gastric cancer cells by regulating the cellular methylation process. This provides a new idea and direction for targeted cancer therapy based on serine/glycine metabolism.

Key words gastric cancer, serine/glycine metabolism, cell proliferation, stochastic dynamic decomposition, Lyapunov function, S-adenosylmethionine, methylation **DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0127

^{*} This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (16Z103060007).

^{**} Corresponding author.

Tel: 86-13918074583, E-mail: chenyongcong@shu.edu.cn

Received: April 07, 2023 Accepted: June 30, 2023